



Niet-technische samenvatting 20174487

1 Algemene gegevens

1.1 Titel van het project	De rol van detoxificerende eiwitten in vetzucht, suikerziekte en hart- en vaatziekten
1.2 Looptijd van het project	5 jaar
1.3 Trefwoorden (maximaal 5)	Metabool syndroom; suikerziekte; hart- en vaatziekten; obesitas; detoxificatie

2 Categorie van het project

2.1 In welke categorie valt het project.	☒ Fundamenteel onderzoek
	☐ Translationeel of toegepast onderzoek
	☐ Wettelijk vereist onderzoek of routinematige productie
<i>U kunt meerdere mogelijkheden kiezen.</i>	☐ Onderzoek ter bescherming van het milieu in het belang van de gezondheid
	☐ Onderzoek gericht op het behoud van de diersoort
	☐ Hoger onderwijs of opleiding
	☐ Forensisch onderzoek
	☐ Instandhouding van kolonies van genetisch gemodificeerde dieren, niet gebruikt in andere dierproeven

3 Projectbeschrijving

3.1 Beschrijf de doelstellingen van het project (bv de wetenschappelijke vraagstelling of het wetenschappelijk en/of maatschappelijke belang)	Leven in een welvaartsmaatschappij leidt in toenemende mate tot een complex van aandoeningen, het zogenaamde "metabool syndroom", gekarakteriseerd door overgewicht, suikerziekte, en hart- en vaatziekten. Ziekte en sterfte samenhangend met metabool syndroom brengen hoge welzijns- en economische kosten met zich mee. Het is inmiddels duidelijk dat metabool syndroom wordt veroorzaakt door een complexe interactie van een groot aantal factoren. Een optimaal begrip van alle factoren die bijdragen aan het ontwikkelen van metabool syndroom is essentieel om de beste methoden te ontwikkelen om dit te voorkomen of genezen. Recente studies hebben aangetoond dat een aantal verschillende eiwitten (systemen) in het lichaam die beschermen tegen allerlei toxische stoffen en bepaalde geneesmiddelen ("detoxificerende of ontgiftende systemen"), ook een belangrijk effect
---	---

	kunnen hebben op het ontwikkelen van het metabool syndroom. Doel van dit project is om een goed inzicht te verwerven in hoe bepaalde detoxificerende systemen tegelijk ook een sterke invloed kunnen hebben op het ontwikkelen van metabool syndroom.
3.2	Welke opbrengsten worden van dit project verwacht en hoe dragen deze bij aan het wetenschappelijke en/of maatschappelijke belang? De inzichten verkregen uit dit onderzoek kunnen van groot belang zijn bij het beter begrijpen van het ontstaan van metabool syndroom, en bij het zoeken naar optimale methoden om metabool syndroom te voorkomen, of te genezen. Inzichten en modellen verkregen in dit project kunnen ook een belangrijke bijdrage leveren aan het ontwikkelen en testen van behandelingsmethoden van metabool syndroom. Aldus wordt zowel een groot wetenschappelijk als maatschappelijk belang gediend.
3.3	Welke diersoorten en geschatte aantallen zullen worden gebruikt? Wij verwachten voor dit onderzoek 28.525 muizen in 5 jaar nodig te hebben.
3.4	Wat zijn bij dit project de verwachte negatieve gevolgen voor het welzijn van de proefdieren? De muizen ondervinden soms (licht) ongerief van de genetische mutaties die ze hebben ondergaan, of van de gevolgen van chirurgische ingrepen die onder anesthesie worden uitgevoerd. Bij bepaalde diëten kunnen ze obesitas worden en soms leverontsteking krijgen. Daarnaast krijgen ze diverse stoffen toegediend, merendeels oraal, maar soms ook intraveneus of intraperitoneaal. Soms moeten de muizen overnacht vasten, of er moeten met enige regelmaat kleine bloedmonsters genomen worden. In enkele gevallen worden de muizen bestraald, waarna ze een beenmergtransplantatie ondergaan. Het toedienen van geneesmiddelen kan bijeffecten veroorzaken met licht tot matig ongerief. Ontwikkeling van diabetes kan leiden tot hyperglykemie.
3.5	Hoe worden de dierproeven in het project ingedeeld naar de verwachte ernst? Licht ongerief, inclusief alleen terminale procedures onder anesthesie: 53% Matig ongerief: 47%
3.6	Wat is de bestemming van de dieren na afloop? De dieren worden gedood.

4 Drie V's

4.1	Vervanging Geef aan waarom het gebruik van dieren nodig is voor de beschreven doelstelling en waarom proefdiervrije alternatieven niet gebruikt kunnen worden. Door de complexe aard en interacties van de mechanismen die bij het metabool syndroom een rol spelen is eigenlijk alleen in een volledig intact organisme goed onderzoek hiernaar uit te voeren. Het is voornamelijk onmogelijk om in de reageerbuis, of met computermodellen of zelfs "lab-on-a-chip" modellen een adequate beschrijving te geven van deze complexe interacties.
4.2	Vermindering Leg uit hoe kan worden Minimaal benodigde groepsgroottes om de verschillende vragen adequaat te beantwoord worden bepaald op basis van uitgebreide ervaring met dit

verzekerd dat een zo gering mogelijk aantal dieren wordt gebruikt.

soort muizenproeven. Door gebruik te maken van gerichte genetische modificaties van verschillende detoxificerende en metabool syndroom-gerelateerde systemen kunnen we efficiënt en betrouwbaar bepaalde problemen bestuderen, met veel lager gebruik van muizen dan bij andere benaderingen.

4.3 **Verfijning**

Verklaar de keuze voor de diersoort(en). Verklaar waarom de gekozen diersmodel(len) de meest verfijnde zijn, gelet op de doelstellingen van het project.

De keuze voor de muis als proefdiermodel komt voort uit de volgende overwegingen: (1) De muis is een zoogdier en vertoont qua orgaanstructuur en -interacties en genetische opbouw grote overeenkomst met de mens. Veel principes die opgaan in de mens kunnen derhalve in de muis bestudeerd worden. (2) Er zijn veel geschikte muizenstammen beschikbaar die we kunnen combineren met onze nieuwe stammen, teneinde optimaal te voorspellen wat het effect van detoxificerende systemen op metabool syndroom zal zijn. (3) De muis is een goed toegankelijk proefdier, dat goed te houden en te hanteren is.

Vermeld welke algemene maatregelen genomen worden om de negatieve (schadelijke) gevolgen voor het welzijn van de proefdieren zo beperkt mogelijk te houden.

We hanteren als standaard de internationale "Codes of Practice" in onderzoek met proefdieren, waarbij ook fysiologische aspecten goed gedekt zijn. Goed opgeleide proefdierversorgers en/of onderzoekers controleren de muizen dagelijks op mogelijk ongerief, en grijpen zo snel mogelijk in ten einde ongerief te beperken.

5 In te vullen door de CCD

Publicatie datum

16 februari 2018

Beoordeling achteraf

Nee

Andere opmerkingen

Nee